

• 专题笔谈 •

中西医结合对系统性红斑狼疮的诊断和治疗探讨

编者按：今年 7 月，中国中西医结合学会及其所属皮肤性病专业委员会及西域红斑狼疮研究所在我国素有西域明珠之称的新疆乌鲁木齐市召开了系统性红斑狼疮专题研讨会。会上，专家云集，讨论热烈，反映了本病诊治的最新水平。会后，本刊约请部分与会专家从不同角度撰稿笔谈，现刊载于下，供读者参考。

当前国内系统性红斑狼疮
诊治中的几个问题

中国协和医科大学北京协和医院(北京 100730)

张乃峰



由日常医疗工作感觉当前国内对系统性红斑狼疮(SLE)的诊治中存在以下几个问题，值得重视和改进。

1 对 SLE 亟具重要意义的抗核抗体(ANA)和抗双链 DNA 抗体(抗 dsDNA)，不论采用何种检查方法，皆应报告具体检测结果为多少，而不该报告为阳性或阴性(也不注明该实验室此两项的正常值是多少)。仅报告阳性不知何所指，甚至可造成误导，也不利于对病情的追随观察。

2 部分由于上述情况，非 SLE 而诊为 SLE 的现象，并不少见。误诊最多的为原发性干燥综合征(I^oSS)，因 I^oSS 至少 50% ANA 阳性，0~20% 抗 dsDNA 亦可呈低滴度阳性，更不用说临床表现亦可有关节痛、皮疹、白细胞和/或血小板减少，酷似 SLE。高滴度抗 dsDNA 抗体及抗 Sm 抗体更支持 SLE 诊断。

3 由于 ANA 95% SLE 阳性，故诊断 ANA 阴性 SLE 应慎重。严格说来，真正 ANA 阴性应至少以两种不同方法检测皆阴性才算得阴性。所谓之 ANA 阴性 SLE 可能含以下几种情况：(1)非 SLE 而是抗磷脂综合征。(2)很早期 SLE，ANA 出现晚，以后复查终为阳性。(3)过去肯定的 SLE 用激素及免疫抑制剂后转为阴性。(4)非 SLE 而是盘状红斑或亚急性皮肤型红斑狼疮。(5)真正的 ANA 阴性 SLE，据文献报告占有 SLE 不足 2%。只报告“阳性”的 ANA 其中一部分可能为阴性。

4 对肾上腺皮质激素重视有余，对免疫抑制剂采用不力：(1)对激素治疗效果不佳者，用激素过程中病

情又加重者，激素维持过程中病情又复发者，反复加大激素用量并长期使用，招致激素严重副作用，得不偿失。该用免疫抑制剂时大胆使用，一可更好地控制病情，二可摆脱激素用量。(2)较重 SLE 如狼疮已发展有肾炎，中枢神经系统受损等，除激素外应立即开始免疫抑制剂治疗。国内很多此类患者仍在用激素中徘徊。(3)因血白细胞和/或血小板减少而不敢用免疫抑制剂。事实上，这些乃 SLE 疾病本身表现，并非用免疫抑制剂的绝对禁忌。有可能抑制相应抗体后，白细胞和/或血小板反而回升。免疫抑制剂虽亦可引起白细胞或血小板下降，但只要严密观察定期追随，权衡利弊该用仍可大胆使用。(4)免疫抑制剂毒副作用大而不敢使用。对此要作具体分析。以环磷酰胺为例，西方人使用后发生出血性膀胱炎者高达 10%~15%，而国人只 1% 左右。远期致癌为一多年来有争议的问题，国内情况如何未见报道。笔者多年来只见到 1 例，尚难肯定作出结论。笔者还见到 1 例误服环磷酰胺，每日 100 mg，长达 3 年，而患者一切情况良好，SLE 长期缓解，原有之蛋白尿也不知何时已消失。当然不能理解为人人皆如此，但药物的耐受是存在种族差异的(国人对阿司匹林、环孢菌素 A 耐受比西方人差)。

5 环磷酰胺如何使用，国内不是没有争论。美国人认为冲击治疗每月静脉注射 1 次，每次 0.5~1.0 g/m² 体表面积，6~7 次后 80% 患者活动性可获控制，但停药后 50% 2 年内病情恶化。冲击疗法在美国被广为接纳，主要认为副作用比每日口服法为低。上海仁济医院如上治疗后，66 例治疗前尿蛋白定量为(1.10~13.96) g/d，平均(4.5±3.0) g/d，治疗后平均下降为(1.5±1.3) g/d，完全缓解者(定为尿蛋白<0.5 g/d 持续 2 月以上)39 例，占 59.1%。此结果能否认为很满意？笔者见到非个别病例每月冲击治疗，9 个月后尿蛋白持续无好转。等候 6~9 个月观察结果，时间是否太长了？过去每日服环磷酰胺 100 mg，一般 3 个月后(总量 9.0 g 左右)多数病情亦可获控制而不需 6~9 个月时间。为改进西方倡导的冲击疗法，广州采用每 0.5 月冲击 1 次。有人主张冲击疗法亦可改为每月连续冲击 2 天，还有人主张冲击疗法每月 1 次的同时，并

用口服环磷酰胺,开始每日 50 mg,追查如无副作用,亦可增至每日 100 mg,直至病情缓解。对环磷酰胺的药理作用有些研究,但不同疗法的药物动力学及作用机制并不很清楚,皆乃实践中的探索。事实上,西方也有对中、重型患者采用“积亟联合疗法”,即开始阶段连续冲击治疗 3 天,合并血浆去除及每日口服环磷酰胺,称在有些患者可获长期不用药物的缓解(Euler HH, Schroeder JO, Harten P, et al. Treatment free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994;37:1789—1794),用意与上述思路相似。总之,国人对环磷酰胺耐受好,更宜总结经验,思改进之路。

6 无论采取何种疗法,病情控制或缓解之后,需继续用药维持。缓解时间愈长远期预后会更好。当前国内或只用激素维持治疗,或用环磷酰胺维持,但时间短过早停用,以致以后病情又复发。国外用环磷酰胺冲击治疗每 3 个月 1 次维持,报告复发率降为 20% 左右。国外亦有用硫唑嘌呤每日口服维持。重要的是维持时间宜至少 2~3 年。硫唑嘌呤较昂贵,有的患者难以承担。

7 无论何种疗法,总会有一些患者对一般治疗如前述顽抗,这对 SLE 是一异质性疾病而言不难理解。此情况下实行免疫抑制剂的联合疗法是完全可予以考虑的。Meischer 依其狼疮肾炎患者治疗后肾功能情况,疗效不好者递增使用免疫抑制剂,获得较好结果。最顽抗者选激素、环孢菌素 A、甲氨喋呤及环磷酰胺联用(Meischer PA et al. Drug combination therapy of systemic lupus erythematosus. *Spring Semin Immunopathol* 1994;16:295)。国人不必照抄此模式,但其联合疗法思路仍可借鉴。笔者曾用激素、环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨喋呤联合治疗少数顽抗病例,使病情得到缓解。

8 研究性治疗 对血浆去除疗法的评价日益低落,除个别特殊情况应急使用外,不值得推广。大剂量免疫球蛋白治疗亦相似,两者皆耗资昂贵。造血干细胞移植治疗虽有初步令人鼓舞的报告,先不论其需一定技术条件,耗资也昂贵,显然不是对大多数 SLE 的治疗。试验性抗 CD₄ 单克隆抗体治疗,未收到良好效果。最近在动物模型中显示良好疗效的方法是从两方面阻断活化 T 细胞的协同刺激途径(costimulation pathway):即用 CTLA-41g 与 B 细胞的 B₇ 结合,以阻断 B₇ 与 T 细胞的 CD₂₈ 结合;另用对 T 细胞 gp39 单克隆抗体,以阻断 T 细胞 gp39 与 B 细胞的 CD₄₀ 结合。

缺乏此二协同刺激途径的 T 细胞即或形成组织相容抗原-抗原-T 细胞受体的复合体,仍不能被活化,故称之为协同刺激途径。Daikh 及 Wofsy 指出设想此疗法可 10 年减少狼疮肾炎病死率 50%,那么验证此效果则需观察 300 例 10 年才具说服力;如观察 5 年则需 700 例(Daikh D.I, Wofsy D. Treatment of systemic erythematosus by selective inhibition of T cell function in Lupus: Molecular and Cellular Pathogenesis. ed. Krammer GM, Tsakos GC. Humana Press Inc, 1999: 642—655)。显然这是一巨大系统工程,同时也说明评价一个新疗法或新药的艰巨性。对 SLE 这一慢性病而言,远期结局的研究至为重要。国内急需多中心、统一计划下长期的观察研究,目前尚缺如。

(收稿:2000-09-13)

雷公藤治疗系统性红斑狼疮 研究现状的展望

上海医科大学中山医院(上海 200032)

秦万章



雷公藤用于治疗系统性红斑狼疮(SLE)已有多,见诸报道的已近万例,总结起来,雷公藤治疗本病具有以下优势:(1)轻、中型 SLE 可以单独应用雷公藤治疗;中、重型 SLE 可以与激素合用,可提高临床疗效。经临床分组研究观察,激素与雷公藤结合组疗效优于单纯激素和雷公藤组,经统计学分析差异有显著性。(2)可较好地消除患者的临床症状及改善内脏功能。如发热,关节酸痛,手足心烦热,腰酸腿痛,头昏耳鸣及肝肾功能等。(3)可相对减轻激素及免疫抑制剂引起的不良反应,减少激素或免疫抑制剂的用量和维持量。(4)可改善预后,对恢复患者劳动力,降低病死率,延长患者寿命等方面均有较好作用。以上表明雷公藤不失为治疗 SLE 等自身免疫病的重要药物。目前一般主张在病情活动期,有发热、关节疼痛、斑疹等病情骤急状态,宜采用激素为主,雷公藤为辅;待病情稳定后,以雷公藤治疗为主,同时撤减激素用量。一般中、轻型的 SLE,酌情少用或根本不用激素。亚急性皮肤型红斑狼疮、盘状红斑狼疮以不用激素为宜,可单用雷公藤治疗。